

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 198 53 476.0

Anmeldetag: 19. November 1998

Anmelder/Inhaber: Bionorica AG, Neumarkt, Oberpf/DE
Erstanmelder: Plantamed Arzneimittel GmbH,
Neumarkt, Oberpf/DE

Bezeichnung: Prolaktin-senkendes Mittel

IPC: A 61 K, B 01 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Januar 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nietzsch



Beschreibung

Prolaktin-senkendes Mittel

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Prolaktin-senkende Mittel.

10 Extrakte aus Vitex agnus-castus (Keuschlamm, Mönchspfeffer) werden seit langem in der Naturheilmedizin zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms eingesetzt. Patientinnen klagen kurz vor der Menstruation häufig über ein Spannungsgefühl in den Brüsten, was klinisch mit einem erhöhten Prolaktin-Gehalt einhergeht.

15

Extrakte aus Vitex agnus-castus besitzen Prolaktin-senkende Eigenschaften, die klinisch und pharmakologisch im Stand der Technik auch nachgewiesen werden konnten. Es hat im Stand der Technik nicht an Versuchen gefehlt, diejenigen Substanzen in Vitex agnus-castus, welche für eine Linderung des prämenstruellen Syndroms verantwortlich sind, zu charakterisieren oder gar zu isolieren.

25 So beschäftigt sich die Dissertation von Daniel Berger mit dem Titel "Vitex agnus-castus: Unbedenklichkeit und Wirksamkeit beim prämenstruellen Syndrom, Wirkprinzipien und Wirkmechanismen eines neu entwickelten Extraktes" an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel vom 13. Januar 1998 mit einer Vielzahl von Aspekten, die mit Vitex agnus-castus in Zusammenhang gebracht werden.

30

Diese Dissertation beschreibt eine Reihe von unterschiedlichen Inhaltsstoffen, welche für die Erklärung der pharmakologischen Eigenschaften der Droge in Betracht gezogen wurden.

35



So finden sich in *Vitex agnus-castus* sowohl in der Blattdroge als auch in der Fruchtdroge die Iridoidglykoside Aucubin, Agnusid und Eurostosid.

5 Ferner konnten die lipophilen Flavonole Casticin, Penduletin, Chrysosplenol D und der 3,6,7,4'-Tetramethylether des 6-Hydroxykämpferols aus den Früchten isoliert werden.

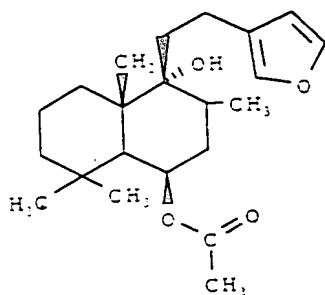
10 Ferner beschreibt der Stand der Technik, daß in den Früchten von *Vitex agnus-castus* Progesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron, Testosterone und Epitestosterone nachgewiesen wurden.

15 Darüberhinaus finden sich in den Früchten von *Vitex agnus-castus* noch insgesamt etwa 73 verschiedene Verbindungen, vor allem Monoterpene wie α -Pinen, Sabinen, β -Phellandren und 4-Terpineol und Sesquiterpene wie β -Caryophyllen, Alloaromadendren, Germacren B, Spathulenol
20 und τ -Cadinol.

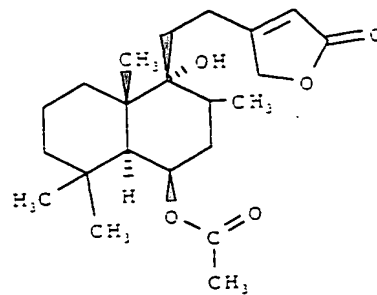
Neben den bereits erwähnten Stoffklassen finden sich in den Früchten von *Vitex agnus-castus* auch erhebliche Mengen an Fettsäuren und zwar gesättigte, einfach ungesättigte und
25 mehrfach ungesättigte Fettsäuren. So wurden beispielsweise α -Linolensäure, Oleinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Linolsäure und Adrensäure in den Früchten nachgewiesen.

Eine weitere Untersuchung des ätherischen Öls aus den
30 Früchten von *Vitex agnus-castus* deckte auch das Vorkommen von Diterpenen auf. In der oben erwähnten Dissertation finden sich Hinweise, daß aus den Früchten von *Vitex agnus-castus* folgende Diterpene isoliert wurden:

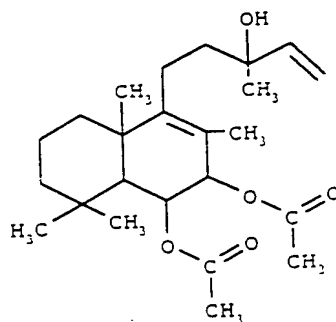
35 Rotundifuran, Vitexilacton und 6 β ,7 β -diacetoxy-13-hydroxy-labda-8,14-dien, deren Strukturformeln im folgenden wiedergegeben sind:



Rotundifuran



Vitexilacton



6β,7β-Diacetoxy-13-hydroxy-labda-8,14-dien

15 In diesem Stand der Technik wurden eine Vielzahl von
 Testverfahren durchgeführt, um herauszufinden, wie die
 Extrakte von Vitex agnus-castus wirken, und ob eine
 bestimmte Substanz oder eine bestimmte Substanzklasse
 geeignet ist, die pharmakologischen Wirkungen des Vollex-
 traktes zu erklären.

20 So wurden beispielsweise Messungen an den
 unterschiedlichen Opioid-Rezeptoren, am Benzodiazepin-
 Rezeptor, an der Serotonin-Wiederaufnahmestelle, am
 Histamin-H₁-Rezeptor sowie am Dopamin-D₂-Rezeptor durchge-
 25 führt.

Um die Resultate der Rezeptorbindungsstudien an dem
 Dopamin-D₂-Rezeptor mit Fraktionen aus Vitex agnus-castus
 zu überprüfen und so die eigentlichen Wirksubstanzen zu



finden, wurden im oben beschriebenen Stand der Technik Versuche mit den bekannten Inhaltsstoffen von Vitex agnus-castus (Reinsubstanzen) durchgeführt. Diese reinen Inhaltsstoffe waren Aucubin, Casticin, Homoorientin, Linolsäure, Luteolin-7-Glucosid, Orientin und die Diterpene Vitexin, Rotundifuran, 6 β ,7 β -diacetoxy-13-hydroxy-labda-8,14-dien.

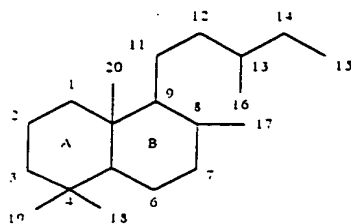
Die Dissertation führt jedoch explizit auf Seite 154 in Kapitel 2.3.4.5 aus, daß keine der getesteten Substanzen einen genügend tiefen IC₅₀-Wert hatte, um als Einzelsubstanz die Aktivität - also die pharmakologischen Wirkungen - des Vollextraktes oder einer lipophilen Hexanfraktion aus Vitex agnus-castus erklären zu können.

Ausgehend von diesem Stand der Technik war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Reinsubstanzen aus den Früchten von Vitex agnus-castus zur Verfügung zu stellen, mit denen ein Mittel zur Behandlung des prämenstruellen Syndromes in pharmazeutischer Formulierung hergestellt werden kann.

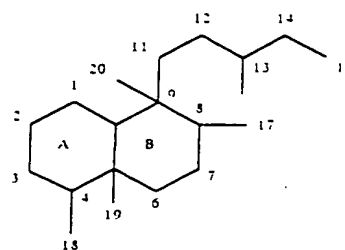
Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch ein Mittel gemäß Anspruch 1 sowie durch die neuen Substanzen gemäß Anspruch 12 und Anspruch 14.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde überraschend gefunden, daß Verbindungen aus der Klasse der bizyklischen Diterpene eine Prolaktin-senkende Wirkung auf kultivierte Hypophysenzellen aus Ratten ausüben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dieser Mechanismus auf Menschen übertragbar ist.

Die wirksamen Diterpene können dabei sowohl ein Grundgerüst vom Labdan-Typ wie auch vom Clerodan-Typ besitzen:

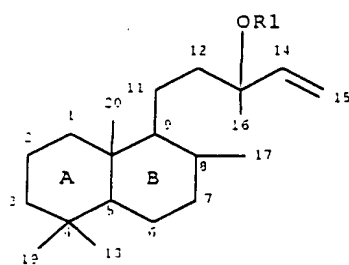


Labdan - Gerüst

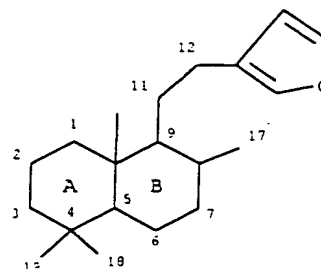


Clerodan - Gerüst

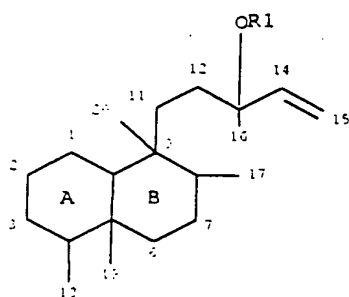
Insbesondere hat sich herausgestellt, daß mit Verbindungen gemäß den folgenden allgemeinen Formeln I bis IV eine Prolaktin-senkende Wirkung - bei gleichzeitig niedriger Cytotoxizität - auf kultivierte Hypophysenzellen zu erreichen ist:



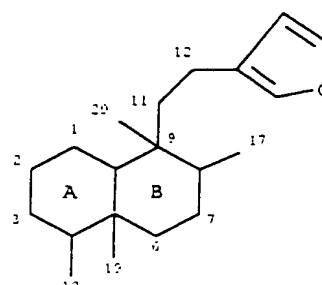
(I)



(II)



(III)



(IV)

wobei R1 = H, C1 bis C3-Alkyl oder C1 bis C3-Acyl ist;

wobei die Ringe A und/oder B im Falle der allgemeinen Formeln (I) oder (II) in Position 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 oder



9 gegebenenfalls wenigstens mit einem OX-Rest substituiert sind, wobei X = H, C1 bis C3-Alkyl oder C1 bis C3-Acyl ist;

wobei die Ringe A und/oder B im Falle der allgemeinen Formeln (III) oder (IV) in Position 1, 2, 3, 4, 6, 7, oder 8 gegebenenfalls wenigstens mit einem OX-Rest substituiert sind, wobei X = H, C1 bis C3-Alkyl oder C1 bis C3-Acyl ist;

wobei gegebenenfalls wenigstens ein Kohlenstoffatom in Position 17, 18, 19 und 20 mit einem OX-Rest substituiert ist, wobei X = H, C1 bis C3-Alkyl oder C1 bis C3-Acyl ist;

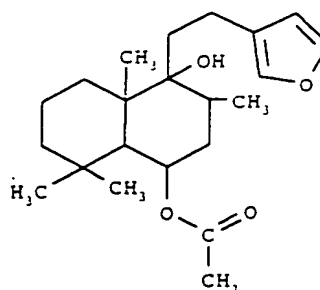
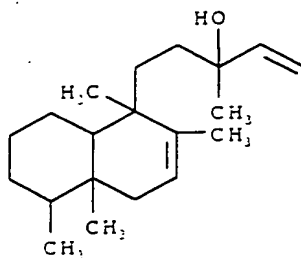
wobei gegebenenfalls wenigstens eine CH₃-Gruppe in Position 17, 18, 19 und 20 ersetzt ist durch eine COOH-Gruppe;

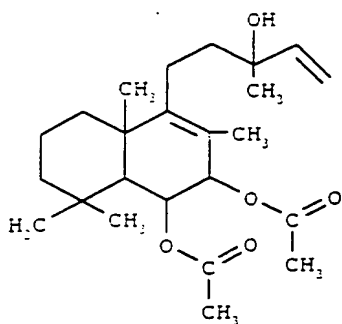
wobei gegebenenfalls wenigstens eine der Ringpositionen 1, 2, 3, 6, oder 7 eine Ketogruppe ist; und

wobei gegebenenfalls in den Ringpositionen 1, 2, 3, 6, 7, 8, 8(17) der Formeln (I) und (III) wenigstens eine Doppelbindung vorliegt; und

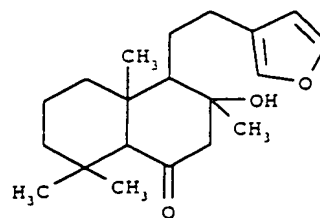
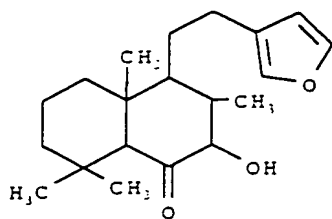
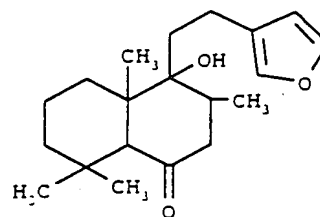
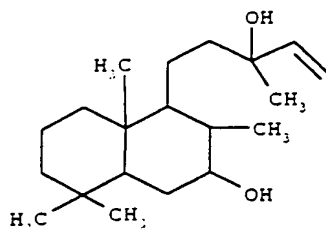
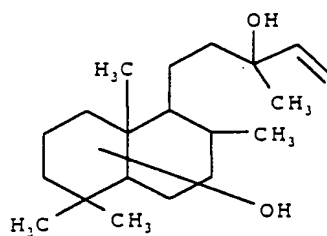
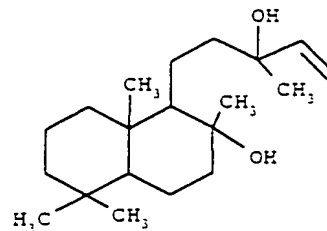
wobei gegebenenfalls in den Ringpositionen 1, 2, 3, 4(18), 6, 7, 8, 8(17) der Formeln (II) und (IV) wenigstens eine Doppelbindung vorliegt.

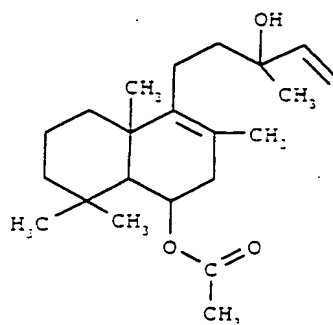
Ferner sind folgende Verbindungen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung:





5





sowie

Cleroda-Y,14-dien-13-ol, wobei Y = Ringposition 1, 2, 3, 4(18), 6, 7 oder 8(17) ist; und

Cleroda-Y,Z,14-trien-13-ol, wobei Y oder Z = Ringposition 1, 3, oder 1, 4(18) oder 1, 6 oder 1, 7 oder 1, 8(17) oder Ringposition 2,4(18) oder 2, 6 oder 2, 7 oder 2, 8(17) oder Ringposition 4(18), 6 oder 4(18), 7 oder 4(18), 8(17) oder Ringposition 6, 8(17).

Derartige Verbindungen konnten aus einem ethanolisch-wässrigen Extrakt von Früchten aus Vitex agnus-castus durch fraktionierte lipophile Extraktion angereichert und charakterisiert werden sowie ihre Strukturen bestimmt werden.

Insbesondere die Extraktion mit sehr lipophilen Lösungsmitteln wie mittelkettigen Kohlenwasserstoffen C₅-C₁₀, insbesondere mit n-Hexan ergab eine starke Anreicherung der Prolaktin-senkenden Wirkung. Auch die Extraktion aus Früchten von Vitex agnus-castus mit überkritischem Kohlendioxid erlaubt eine starke Anreicherung des wirksamen Prinzipes, die auf die Verbindungen gemäß den allgemeinen Formeln I bis IV zurückgeführt werden konnte.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen, deren Strukturformeln vorstehend wiedergegeben sind, zeigen alle an lactotropen Zellen aus Rattenhypophysen eine Hemmung des freigesetzten Prolactins.

In separaten Studien zur Cytotoxizität wurde festgestellt, daß sämtliche isolierten und charakterisierten erfindungsgemäßen Verbindungen eine niedrige Cytotoxizität zeigten, was sie für die pharmazeutische Formulierung besonders attraktiv macht.

Es wurde ferner festgestellt, daß die genannten Substanzen auch an den humanen rekombinanten Dopamin-D2-Rezeptor binden.

Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich anhand der Beschreibung von Ausführungsbeispielen sowie anhand der Zeichnung.

Es zeigt:

Fig. 1 Beeinflussung der Prolaktin-Freisetzung aus kultivierten Hypophysenzellen von Ratten durch bizyklische Diterpene.

Ein ethanolischer Extrakt aus Fructus Agni casti wird in an sich bekannter Weise durch Mazeration oder Perkolation mit organischen Lösungsmitteln oder Gemischen von organischen Lösungsmitteln mit Wasser oder mit überkritischem Kohlendioxid hergestellt.

Vorzugsweise benutzt man dazu Mischungen von Ethanol mit Wasser im Verhältnis 50:50 bis 90:10 bei Temperaturen von 20 bis 60 Grad Celsius.



Der so erhaltene Extrakt wird zwischen zwei unterschiedlich polaren nicht mischbaren Phasen verteilt. Dazu setzt man Alkane, Halogenkohlenwasserstoffe, Ketone, Ester als lipophile Phase und Alkohole und Wasser als hydrophile Phase ein. Vorzugsweise verwendet man gleiche Volumina von C5 bis C7-Alkanen und Ethanol / Wasser Gemische im Verhältnis 1:2 bis 1:10)

Die lipophile Phase enthält die Prolaktin-senkende Aktivität und kann mittels bekannter Verfahren wie zum Beispiel Hochdruckflüssigkeitschromatographie und Präparativer Schichtchromatographie in an sich bekannter Weise weiter aufgereinigt werden.

Aus 1 kg gemahlener Früchte von Vitex Agnus castus stellt man durch Perkolation mit 10 l Ethanol/Wasser 6/4 (v/v) einen Extrakt her. Ein daraus hergestellter Dickeextrakt mit einem Trockenrückstand von 1,75 g wird zwischen 375 ml 15% EtOH und 375 ml n-Hexan im Scheidetrichter verteilt, die n-Hexan-Phase wird abgenommen und die wässrige Phase wird erneut mit n-Hexan ausgeschüttelt.

Die vereinigten Hexan-Phasen ergeben nach Aufkonzentration im Vakuum einen Rückstand von 300 mg.

Der so erhaltene Rückstand wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie weiter aufgetrennt. Dazu verwendet man eine Säule mit den Dimensionen 21,4 x 300 mm, mit C-18 Material der Korngröße 8 µm als stationäre Phase. Die Chromatographie erfolgt bei einem Fluß von 10ml /min eines Gemisches von Acetonitril/Wasser 60/40 als Laufmittel. Nach Aufgabe der Probe wird der Anteil an Acetonitril innerhalb von 60 Minuten linear auf 100 % erhöht.

In dem Volumen zwischen 350 und 450 ml eluieren die gesamten Diterpene. Aus 300 mg Hexanphase erhält man ca. 38

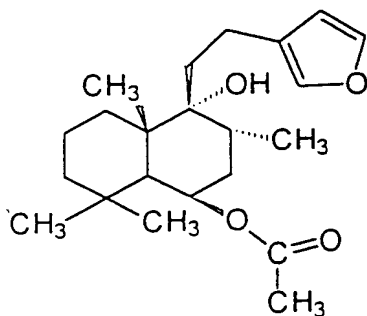


mg Diterpen-Gemisch. Die Diterpene werden zweckmässigerweise fraktioniert aufgefangen.

Die weitere Aufreinigung des so erhaltenen Diterpengemischs erfolgt mittels Präparativer Schichtchromatographie an Kieselgelschichten mit 1mm Schichtdicke mit unterschiedlichen Fließmitteln wie weiter unten für die einzelnen Substanzen beschrieben sind. Die Detektion erfolgt mit Anisaldehyd-Reagenz (DAB 10, 1997). Die Zonen der reinen Diterpene auf der Dünnschichtplatte werden mit Chloroform/Methanol eluiert und mittels gekoppelter Gaschromatographie-Massenspektrometrie analysiert.

Darstellung von 98-146 (in Fig. 1 mit „146“ bezeichnet):

6 β -Acetoxy-9 α -hydroxy-15,16-epoxy-13(16),14-labdadien
(Rotundifuran)



Fließmittel: Chloroform / Methanol 95/5

R_f-Wert: 0,75

Charakteristische Fragmente der underivatisierten Substanz im GC-MS,:

m/z=362 [M]⁺, 344, 302, 287, 284, 207, 150, 135, 95, 81.

Darstellung von 98-119 (in Fig 1. Mit „119“ bezeichnet):



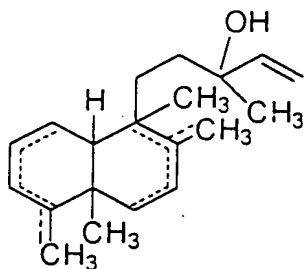
Cleroda-y,14,-dien-13-ol

Fließmittel: Chloroform / Methanol 95/5

Rf-Wert: 0,63

Charakteristische Fragmente der underivatisierten Substanz im GC-MS,:

m/z=290 [M]⁺, 272, 257, 243, 229, 191, 189,



Darstellung von 98-153 (in Fig. 1 nicht gezeigt):

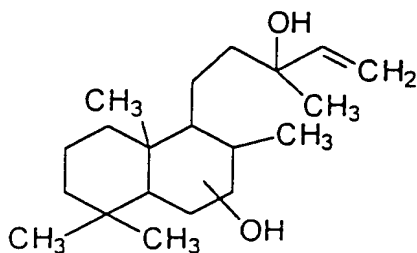
x,13-Dihydroxy-14-labden

Fließmittel: Chloroform / Methanol 95/5

Rf-Wert: 0,37

Charakteristische Fragmente der underivatisierten Substanz im GC-MS,:

m/z=290 [M-H₂O]⁺, 275, 272, 257, 191, 177



Darstellung von 98-152 (in Fig. 1 nicht gezeigt):

6β,7β-Diacetoxy-13-hydroxy-labda-8,14-dien

Fließmittel: Chloroform / Methanol 99/1

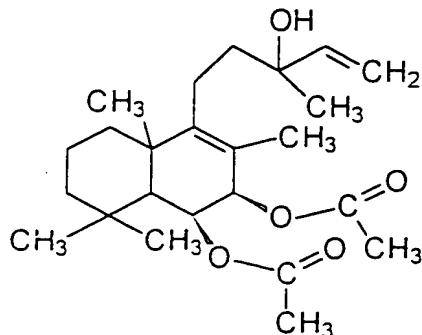
Fließstrecke 16cm, dreimal entwickelt

Rf-Wert: 0,5

Charakteristische Fragmente der underivatisierten Substanz im GC-MS,:



$m/z=346$ $[M-60]^+$, 307, 304, 286, 247, 205, 187, 177, 135



Darstellung von 98-166 (in Fig. 1 mit „166“ bezeichnet):

α -Hydroxy- γ -keto-15,16-epoxy-13(16),14-labdadien

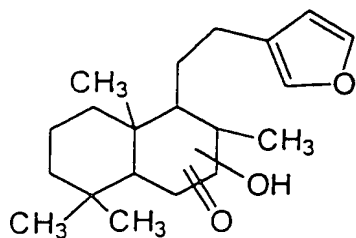
Fließmittel: Chloroform / n-Hexan 90/10

dreimal entwickeln, Laufstrecke 16cm

Rf-Wert: 0,74

Charakteristische Fragmente der underivatisierten Substanz im GC-MS,:

$m/z=318$ $[M]^+$, 300, 285, 193, 166, 95, 81



Darstellung von 98-167 (in Fig. 1 mit „167“ bezeichnet):

α -Acetoxy-13-hydroxy-labda- γ ,14-dien

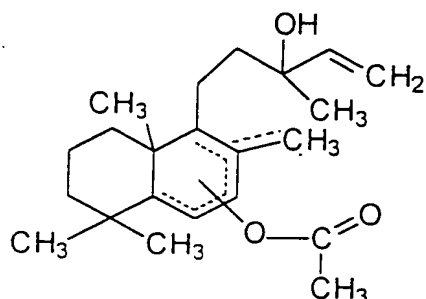
Fließmittel: Chloroform / n-Hexan 90/10

dreimal entwickeln, Laufstrecke 16cm

Rf-Wert: 0,55

Charakteristische Fragmente der underivatisierten Substanz im GC-MS,:

$m/z=330$ $[M-H_2O]^+$ 288, 270, 255, 249, 189, 132, 119, 71



Beeinflussung der Prolaktinfreisetzung:

5

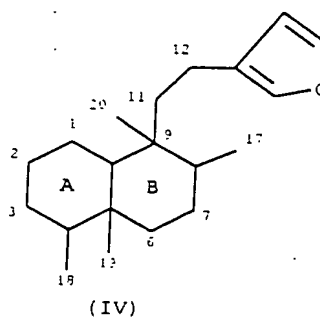
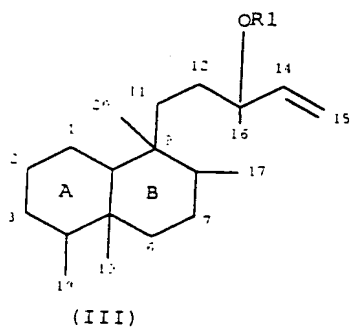
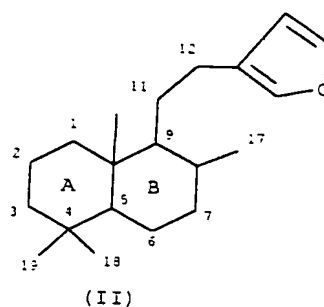
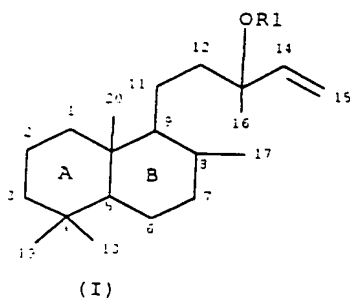
Die Bestimmung der Freisetzung von Prolaktin aus kultivierten Hypophysenzellen von männlichen Ratten wurde durchgeführt wie bei Jarry et. al., Experimental and Clinical Endocrinology, Vol.102, (1994) 448 - 454, beschrieben. Die Diterpene wurden in ethanolischer Lösung zu den Zellkulturen gegeben. Die entsprechenden Ethanolkonzentrationen und Dopamin wurden als Kontrollen mitgeführt.

5 Der Mittelwert der gemessenen Prolaktinkonzentration von Überständen von Zellen die in unsupplementiertem Medium inkubiert wurden, ist gleich 100 Prozent gesetzt. Die Diterpene erniedrigen signifikant die Freisetzung von Prolaktin. Die Ergebnisse sind in Fig 1 dargestellt. Sie zeigt die Senkung der Prolaktinfreisetzung aus kultivierten Hypophysenzellen von Ratten durch bizyklische Diterpene. Als Kontrolle wurden Medium, Medium plus Ethanol und 10^{-4} molar Dopamin (=DA-4M) mitgeführt. Die Konzentration ist in mg Diterpen pro ml Medium angegeben.



Ansprüche

1. Prolaktin-senkendes Mittel, enthaltend wenigstens ein bicyclisches Diterpen vom Labdan- oder Clerodantyp gemäß wenigstens einer der allgemeinen Formeln (I), (II), (III) oder (IV):



wobei R1 = H, C₁ bis C₃-Alkyl oder C₁ bis C₃-Acyl ist;

wobei die Ringe A und/oder B im Falle der allgemeinen Formeln (I) oder (II) in Position 1, 2, 3, 6, 7, 8 oder 9 gegebenenfalls wenigstens mit einem OX-Rest substituiert sind, wobei X = H, C₁ bis C₃-Alkyl oder C₁ bis C₃-Acyl ist;



wobei die Ringe A und/oder B im Falle der allgemeinen Formeln (III) oder (IV) in Position 1, 2, 3, 4, 6, 7, oder 8 gegebenenfalls wenigstens mit einem OX-Rest substituiert sind, wobei X = H, C₁ bis C₃-Alkyl oder C₁ bis C₃-Acyl ist;

wobei gegebenenfalls wenigstens ein Kohlenstoffatom in Position 17, 18, 19 und 20 mit einem OX-Rest substituiert ist, wobei X = H, C₁ bis C₃-Alkyl oder C₁ bis C₃-Acyl ist;

wobei gegebenenfalls wenigstens eine CH₃-Gruppe in Position 17, 18, 19 und 20 ersetzt ist durch eine COOH-Gruppe;

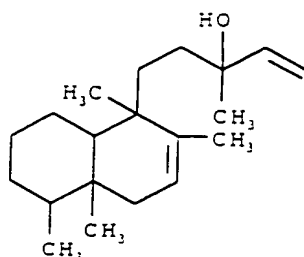
wobei gegebenenfalls wenigstens eine der Ringpositionen 1, 2, 3, 6, oder 7 eine Ketogruppe ist; und

wobei gegebenenfalls in den Ringpositionen 1, 2, 3, 6, 7, 8, 8(17) der Formeln (I) und (III) wenigstens eine Doppelbindung vorliegt; und

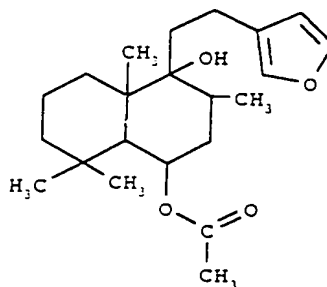
wobei gegebenenfalls in den Ringpositionen 1, 2, 3, 4(18), 6, 7, 8, 8(17) der Formeln (II) und (IV) wenigstens eine Doppelbindung vorliegt.



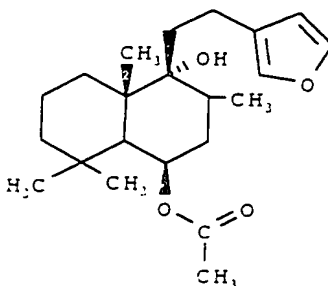
2. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:



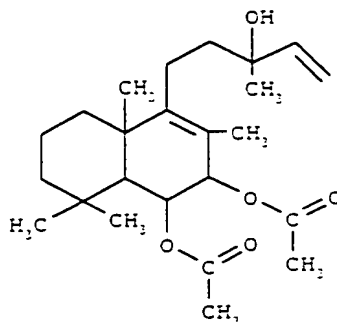
3. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:



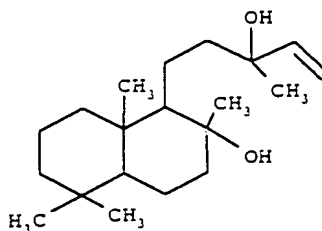
insbesondere



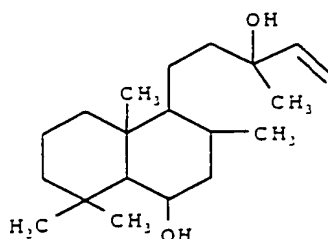
4. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:



5. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:

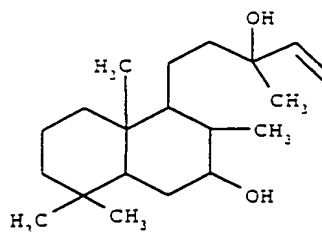


6. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:

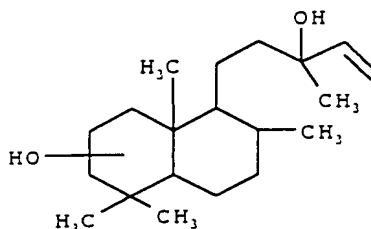




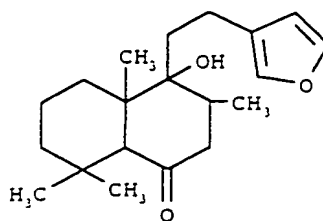
7. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:



8. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:

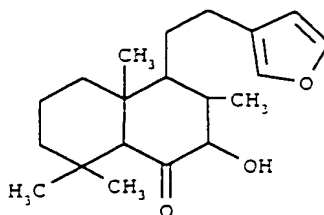


9. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:

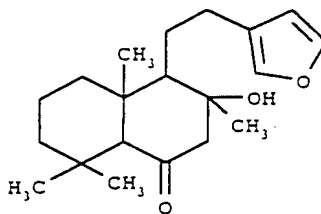




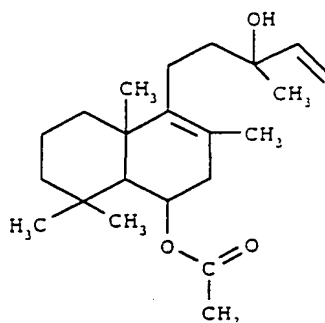
10. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:



11. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:

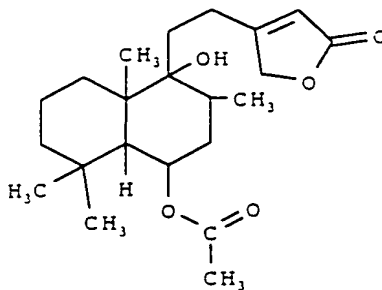


12. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:

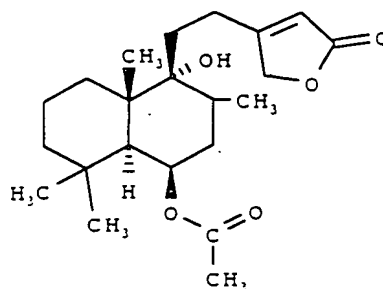




13. Prolaktin-senkendes Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung mit folgender Formel enthält:



insbesondere



14. Verwendung eines Prolaktin-senkenden Mittels, insbesondere eines solchen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms, Mastodynie, Zyklusanomalien, insbesondere Oligo- bis Amenorrhoe.
15. Cleroda-Y,14-dien-13-ol, wobei Y = Ringposition 1, 2, 3, 4(18), 6, 7 oder 8(17) ist.



16. Verwendung von Cleroda-Y,14-dien-13-ol, wobei Y = Ringposition 1, 2, 3, 4(18), 6, 7 oder 8(17) ist, als Prolaktin-senkendes Mittel oder zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms, Mastodynie, Zyklusanomalien, insbesondere Oligo- bis Amenorrhoe.
17. Cleroda-Y,Z,14-trien-13-ol, wobei Y oder Z = Ringposition 1, 3, oder 1, 4(18) oder 1, 6 oder 1, 7 oder 1, 8(17) oder Ringposition 2,4(18) oder 2, 6 oder 2, 7 oder 2, 8(17) oder Ringposition 4(18), 6 oder 4(18), 7 oder 4(18), 8(17) oder Ringposition 6, 8(17).
18. Verwendung von Cleroda-Y,Z,14-trien-13-ol, wobei Y oder Z = Ringposition 1, 3, oder 1, 4(18) oder 1, 6 oder 1, 7 oder 1, 8(17) oder Ringposition 2,4(18) oder 2, 6 oder 2, 7 oder 2, 8(17) oder Ringposition 4(18), 6 oder 4(18), 7 oder 4(18), 8(17) oder Ringposition 6, 8(17), als Prolaktin-senkendes Mittel oder zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms, Mastodynie, Zyklusanomalien, insbesondere Oligo- bis Amenorrhoe.